

510,008

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2003年10月16日 (16.10.2003)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 03/084932 A1

(51)国際特許分類?: C07D 223/20, 403/06 [JP/JP]; 〒979-2143 福島県 相馬郡 小高町姥沢字笠谷 26番地 株式会社コニカケミカル内 Fukushima (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP02/03602

(22)国際出願日: 2002年4月11日 (11.04.2002)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社 コニカケミカル (KONICA CHEMICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒103-0011 東京都中央区日本橋大伝馬町3番2号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 池田伸 (IKEDA,Shin) [JP/JP]; 〒979-2143 福島県 相馬郡 小高町姥沢字笠谷 26番地 株式会社コニカケミカル内 Fukushima (JP). 高橋 康弘 (TAKAHASHI,Yasuhiko)

(81)指定国(国内): BR, CN, IN, KR, MX, US.

(84)指定国(広域): ヨーロッパ特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

規則4.17に規定する申立て:

- BR, CN, IN, KR, MX, ヨーロッパ特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)の指定のための発明者の特定に関する申立て(規則4.17(i))
- USのみのための発明者である旨の申立て(規則4.17(iv))

添付公開書類:

- 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 6-AMINOMETHYL-6,11-DIHYDRO-5H-DIBENZ[B,E]AZEPINE

A1

(54)発明の名称: 6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造法

WO 03/084932

(57) Abstract: A method for preparing 6-aminomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine, characterized in that it comprises reducing 2-(11H-dibenz[b,e]azepine-6-ylmethyl)-1H-isooindole-1,3(2H)-dione with a metal hydride or a metal hydrogen complex compound in an aqueous alcohol solvent, to form N-[(6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine-6-yl)methyl]-o-hydroxymethylbenzamide; and N-[(6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine-6-yl)methyl]-o-hydroxymethylbenzamide useful for the preparation.

(57)要約: 2-(11H-ジベンズ[b,e]アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを水性アルコール溶媒中、金属水素化化合物または金属水素錯化合物で還元し生成したN-[(6,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,e]アゼピン-6-イル)メチル]-o-ヒドロキシメチルベンズアミドを経由することを特徴とする6-アミノメチル6,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,e]アゼピンの製造方法、およびその製造に有用なN-[(6,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,e]アゼピン-6-イル)メチル]-o-ヒドロキシメチルベンズアミド

## 明細書

6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピンの製造法

## 5 技術分野

本発明は抗アレルギーおよび抗ヒスタミン作用によって特徴付けられる治療学的に有用な3-アミノ-9, 13b-ジヒドロ-1H-ジベンズ [c, f] イミダゾ [1, 5-a] アゼピン・塩酸塩の製造中間体として極めて重要な6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピンの新規な製造方法に関するものである。

10

## 背景技術

6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピンは医薬の原料として重要な化合物である。該化合物の製造方法については6-シアノ-11H-ジベンゾ [b, e] アゼピンを、THF中水素化リチウムアルミニウムと100%硫酸から15 製造される水素化アルミニウムと反応させる方法が知られている (Arzneim.-Forsch., 40, 4, 440, 1990年; 特公平3-66311)。

しかしながらこの合成法はコスト的に負荷の大きい無水THF溶媒を必要とし、反応後に析出する多量の無機物の濾過など手間のかかる操作を含む。

また2-(11H-ジベンズ [b, e] アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンをギ酸とパラジウム炭素で水素化して生成する6-フタルイミドメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピンを単離し、ヒドラジン分解して製造する方法が知られている (特開平4-346988)。

しかしながらこの方法は発癌性物質であるヒドラジンを使用している為、工業的生産においてはその安全性が問題となる。また水素化とヒドラジン分解の間に単離操作が必要で25 工業規模の製造において単離操作の減少が望まれることは衆知の事実である。

## 発明の開示

本発明の目的は2-(11H-ジベンズ [b, e] アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンからの6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピンの合成において、有害物質の使用回避と、工程短縮を可能とした製造方法を提供することにある。

本発明者らは上記の問題点を解決すべく鋭意検討を行なった結果、2-(11H-ジベンズ [b, e] アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンを金属水素化合物または金属水素錯化合物と反応させ、イミン部分の還元とフタルイミド部分の還元をワンポットで行なえることを見出した。金属水素化合物によりフタルイミドを脱保護することは公知である (Tetrahedron Letters, 25, 20, 2093, 1984年) が、同一分子内でフタルイミド部分のみならずイミン部分も同時還元でき、水性溶媒を使った場合でもイミン部分が殆ど加水分解を受けずにアミン

に還元される事は驚くべきことである。さらに生成したN-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-オ-ヒドロキシメチルベンズアミドは単離操作無しに容易に分解可能でワンポットにて6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンが得られる事を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明の方法は  
(1) 2-(11H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンを金属水素化物または金属水素錯化合物と反応せしめ生成するN-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-オ-ヒドロキシメチルベンズアミドを経由する6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造方法。

(2) N-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-オ-ヒドロキシメチルベンズアミド。

(3) 金属水素化化合物または金属水素錯化合物が水素化ホウ素化合物である(1)記載の6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造方法。

(4) 溶媒としてアルコール類または水性アルコール類を使う事を特徴とする(1)記載の6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造方法。

(5) N-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-オ-ヒドロキシメチルベンズアミドを酸または塩基で処理する事を特徴とする(1)記載の6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造方法である。

### 図面の簡単な説明

図1. 2-(11H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンを表わす。

5

図2. N-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-o-ヒドロキシメチルベンズアミドを表わす。

図3. 6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンを表わす。

10

### 発明を実施するための最良の形態

反応は原料、溶媒、金属水素化合物または金属水素錯化合物を順次反応器に加え行なう、反応が終わるまで攪拌した後、酸または塩基を加え加熱攪拌し分解処理した後、抽出などの方法により6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンをシラップとして得る。必要に応じて鉱酸または有機酸と造塩し結晶として取り出すことが可能で、また造塩後に有機溶媒により不純物を抽出し精製することが可能である。

金属水素化合物または金属水素錯化合物の使用量としては理論量の6~60倍、好ましくは12~30倍、特に好ましくは12~20倍である。6倍未満だと未反応物が残りやすい。60倍を超えると経済的に好ましくない。添加は粉体、または溶媒に溶解後滴下しても良い。

反応溶媒としてはアルコール類または水性アルコール類が使用される。アルコール類としてはn-ブタノール、イソブタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、エタノール、メタノール、またはその混合溶媒が好ましく特にイソプロパノールが好ましい。水性アルコール中の水の濃度は1~99重量%であり、特に18%が好ましい。溶媒(水を含む)の使用量としては2-(11H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの重量に対して1~50倍容量、好ましくは2~20倍容量、特に好ましくは10~15倍容量である。

必要に応じて反応を早める為に無機塩を添加しても良い、特に限定するものではないが無機塩としては塩化亜鉛、塩化マグネシウム、塩化コバルトが好ましい。

反応温度は0℃~還流温度であり好ましくは30~40℃である。0℃以下だと反応が遅すぎる為、経済的ではない。

N-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-o-ヒドロキシメチルベンズアミドの分解処理は酸または塩基どちらでも可能である、酸としては鉱酸、有機酸類が使用できるが、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、ギ酸が好ましく、特に塩酸、酢酸が好ましい。塩基としては無機塩基、有機塩基が使用できるが、アルカリ金属の塩または水酸化物、アルキルアミン類が好ましく、特に水酸化ナトリウムが好ましい。

### 実施例

実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。

5 原料である 2-(11H-ジベンズ [b, e] アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンは、J. Heterocycl. chem., 17, 2, 341, 1980 年記載の方法に従って合成した。

#### 実施例 1

10 搅拌機、還流冷却機、温度計の備わった 100m1 フラスコに 2-(11H-ジベンズ [b, e] アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン 3.0 g (8.5 mmol)、イソプロパノール 45.0 m1 および水 7.5 m1 を仕込んだ後、室温搅拌下、水素化ホウ素ナトリウム 1.3 g (35.1 mmol) を 30°C 以下を保つように 30 分かけて添加した。添加後白色のスラリーとなった内容物を 24 時間室温で搅拌した。この反応液に室温にて酢酸 10.7 g を滴下し水素化ホウ素ナトリウムの残を分解した後、80°C で 1.5 時間搅拌した。内温が室温になるまで放冷し水 24.0 m1 およびトルエン 24.0 m1 を加え、25% NaOH で pH=11 に調整し抽出した。抽出液を減圧濃縮し褐色シラップ 3.1 g を得た。褐色シラップをメタノール 1.8 m1 に溶解し、メタノール 1.8 m1 に溶解したフマル酸 0.89 g を滴下した。室温で結晶の析出を確認後、0°C で 3 時間搅拌し減圧濾過した。ケーキを冷メタノール 1.0 m1 で洗浄、次いで乾燥した。

20 収量：6-アミノメチル 6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピン・フマル酸塩 2.0 g (理論量の 69.0%)

#### 実施例 2

25 搅拌機、還流冷却機、温度計の備わった 300m1 フラスコに 2-(11H-ジベンズ [b, e] アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン 3.0 g (8.5 mmol)、イソプロパノール 45.0 m1 および水 7.5 m1 を仕込んだ後、室温搅拌下、水素化ホウ素ナトリウム 1.3 g (35.1 mmol) を 30°C 以下を保つように 30 分かけて添加した。添加後白色のスラリーとなった内容物を 24 時間室温で搅拌した。この反応液に室温にて 1 規定塩酸 140 m1 を滴下し水素化ホウ素ナトリウムの残を分解した後、80°C で 1.5 時間搅拌した。内温が室温になるまで放冷しトルエン 24.0 m1 を加え、分液後水層を 25% NaOH で pH=11 に調整しトルエン 24.0 m1 で抽出した。抽出液を減圧濃縮し褐色シラップ 3.0 g を得た。褐色シラップをメタノール 1.8 m1 に溶解し、メタノール 1.8 m1 に溶解したフマル酸 0.89 g を滴下した。室温で結晶の析出を確認後、0°C で 3 時間搅拌し減圧濾過した。ケーキを冷メタノール 1.0 m1 で洗浄、次いで乾燥した。

35 収量：6-アミノメチル 6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピン・フマル酸塩 2.2 g (理論量の 76.1%)

#### 実施例 3

攪拌機、還流冷却機、温度計の備わった300m1フラスコに2-(11H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン3.0g(8.5mmol)、イソプロパノール45.0m1および水7.5m1を仕込んだ後、室温攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム1.3g(35.1mmol)を30℃以下を保つように30分かけて添加した。添加後白色のスラリーとなった内容物を24時間室温で攪拌した。この反応液に室温にてMeOH5.0m1を滴下し水素化ホウ素ナトリウムの残を分解した後、25%NaOH3.0m1を加え80℃で1.5時間攪拌した。内温が室温になるまで放冷しトルエン24.0m1を加え、分液後抽出液を減圧濃縮し褐色シラップ3.0gを得た。褐色シラップをメタノール1.8m1に溶解し、メタノール1.8m1に溶解したフマル酸0.89gを滴下した。室温で結晶の析出を確認後、0℃で3時間攪拌し減圧濾過した。ケーキを冷メタノール1.0m1で洗浄、次いで乾燥した。収量：6-アミノメチル6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン・フマル酸塩2.1g(理論量の72.4%)

#### 実施例4

15 攪拌機、還流冷却機、温度計の備わった100m1フラスコに2-(11H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン3.0g(8.5mmol)、イソプロパノール45.0m1および水7.5m1を仕込んだ後、室温攪拌下、水素化ホウ素ナトリウムの残を分解した後、水40m1を滴下し析出した結晶を濾過、乾燥しN-[6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル]メチル]-オーヒドロキシメチルベンズアミドを単離した。

25 1H-NMR(DMSO) δ 3.7-3.8(m, 1H), 3.9-4.1(m, 2H), 4.4(d, 1H), 4.7(d, 2H), 5.1(m, 1H), 5.3(t, 1H), 5.8(d, 1H), 6.6-6.7(m, 2H), 6.9-7.1(m, 2H), 7.3-7.7(m, 8H), 8.7(t, 1H)

#### 30 産業上の利用可能性

本発明の製造法によると、有害性の高い原料の使用を避け、中間物単離が不要で簡単な操作で6-アミノメチル6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造が可能になり、その製造コストの大幅な削減を図ることができる。

## 請求の範囲

1. 2-(11H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンを金属水素化物または金属水素錯化合物と反応せしめ、生成するN-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-o-ヒドロキシメチルベンズアミドを経由する6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造方法。
2. N-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-o-ヒドロキシメチルベンズアミド。
3. 金属水素化化合物または金属水素錯化合物が水素化ホウ素化合物である請求項1記載の6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造方法。
4. 溶媒としてアルコール類または水性アルコール類を使う事を特徴とする請求項1記載の6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造方法。
5. N-[(6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピン-6-イル)メチル]-o-ヒドロキシメチルベンズアミドを酸または塩基で処理する事を特徴とする請求項1記載の6-アミノメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, e]アゼピンの製造方法。

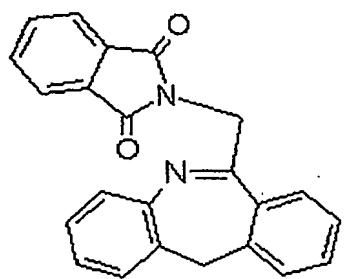


図1

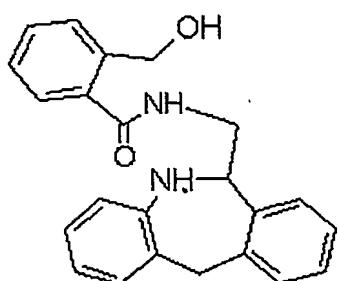


図2

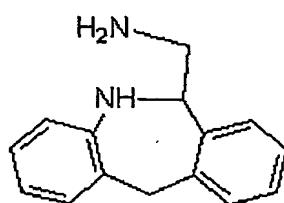


図3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/03602

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D223/20, C07D403/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D223/20, C07D403/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5312916 A (Boehringer Ingelheim KG), 17 May, 1994 (17.05.94), Full text & JP 4-346988 A Full text & EP 496406 A1 & DE 4102148 A & ES 2078559 A & PH 28765 A	1-5
A	JP 2001-131177 A (Ohara Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha), 15 May, 2001 (15.05.01), Full text (Family: none)	1-5
P,X	JP 2002-193939 A (Konica Chemical Corp.), 10 July, 2002 (10.07.02), Full text (Family: none)	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 07 August, 2002 (07.08.02)	Date of mailing of the international search report 20 August, 2002 (20.08.02)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/03602

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	JP 2002-193940 A (Konica Chemical Corp.), 10 July, 2002 (10.07.02), Full text (Family: none)	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl' C07D 223/20, C07D 403/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl' C07D 223/20, C07D 403/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5312916 A (Boehringer Ingelheim KG) 1994. 05. 17, 全文 & JP 4-346988 A, 全文 & EP 496406 A1 & DE 4102148 A & ES 2078559 A & PH 28765 A	1-5
A	JP 2001-131177 A (大原薬品工業株式会社) 2001. 05. 15, 全文 (ファミリーなし)	1-5
P X	JP 2002-193939 A (株式会社コニカケミカル) 2002. 07. 10, 全文 (ファミリーなし)	1-5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 08. 02

国際調査報告の発送日

20.08.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員) 

4 P 2939

瀬 下 浩 一 

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
P A	JP 2002-193940 A (株式会社コニカケミカル) 2002. 07. 10, 全文 (ファミリーなし)	1 - 5